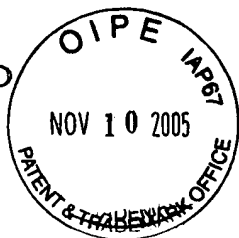


CTROOIRAAD



NEDERLAND



Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag Nr. 7 0 1 2 8 1 3

Klasse 124 hb 45 b (124 hc 1 b 45 b + a 2 b 1).

Int. Cl. C 07 d 53/06.

Indieningsdatum: 28 augustus 1970,
24 uur.

Datum van terinzagelegging: 3 maart 1971.

De hierna volgende tekst is een afdruck van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werd ingediend.

BEST AVAILABLE COPY

Aanvrager: Takeda Chemical Industries, Ltd. te Osaka,
Japan

Gemachtigde: Ir. G.H. Boelsma c.s., Laan Copes van
Cattenburch 80, 's-Gravenhage

Ingeroepen recht
van voorrang: 1 september 1969, Japan, no. 69153/1969

Korte aanduiding: Werkwijze ter bereiding van benzodiazepine-
derivaten.

De uitvinding heeft betrekking op een nieuwe en waardevol-
le werkwijze ter bereiding van benzodiazepinederivaten met de
algemene formule van figuur 1, waarin n het getal 1, 2 of 3
5 voorstelt, R₁ waterstof, een hydroxylgroep, een alkoxygroep,
een dialkoxygroep, een alkylaminogroep, een dialkylaminogroep,
een alkoxycarbonylgroep of een furylgroep voorstelt en de rin-
gen A en/of B eventueel gesubstitueerd zijn door een of meer
nitrogroepen, trifluormethylgroepen, halogeenatomen, alkylgroe-
pen of alkoxygroepen, waarbij in het geval van twee of meer

7 0 1 2 8 1 3

substituenten deze gelijk of verschillend kunnen zijn, terwijl voorts het stikstofatoom op de plaats 4 ook een N-oxide kan vormen.

5 Bij de werkwijze volgens de uitvinding laat men een 2-aminobenzodiazepinederivaat met de algemene formule van figuur 2, waarin voor de ringen A en B en voor het stikstofatoom op de plaats 4 dezelfde mogelijkheden gelden als hierboven, reageren met een primair amine met de algemene formule van figuur 3, waarin n en R₁ de bovengegeven betekenissen hebben.

10 In de algemene formule van figuur 1 en 2 kunnen als substituenten aan de ringen A en/of B aanwezige halogeenatomen chloor, fluor, broom en/of jodium zijn, terwijl als substituenten aan de ringen A en/of B aanwezige alkylgroepen bij voorkeur lage alkylgroepen (bijvoorbeeld methyl, ethyl, propyl) zijn en aan de ringen A en/of B aanwezige alkoxygroepen eveneens bij
15 voorkeur laag zijn (bijvoorbeeld methoxy, ethoxy).

De groep (CH₂)_nR₁ in de algemene formules van figuur 1 en 3 is bijvoorbeeld methyl, ethyl, propyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, methoxyethyl, methoxypropyl, ethoxyethyl, ethoxypropyl,
20 dimethoxyethyl, dimethoxypropyl, diethoxyethyl, diethoxypropyl, methylaminoethyl, methylaminopropyl, ethylaminoethyl, ethylaminopropyl, dimethylaminoethyl, dimethylaminopropyl, diethylaminoethyl, diethylaminopropyl, methoxycarbonylmethyl, ethoxycarbonylmethyl, ethoxycarbonylpropyl, furfuryl enz.

25 De benzodiazepinederivaten met de algemene formule van figuur 1 zijn van groot belang als kalmeringsmiddelen. Voor de bereiding van deze waardevolle verbindingen zijn de volgende werkwijzen bekend:

(a) De werkwijze volgens het reaktieschema van figuur 4, zie
30 J. Org. Chem. 26, 1111 (1961) en 26, 4488 (1961).

(b) De werkwijze volgens het reaktieschema van figuur 5, zie J. Org. Chem. 29, 231 (1964).

(c) De werkwijze volgens het reaktieschema van figuur 6, zie J. Org. Chem. 34, 1143 (1969).

35 De werkwijze (a) is de meest gebruikelijke reactie en het

is bekend, dat men hiermee de onderhavige verbindingen in aanzienlijke opbrengst verkrijgt bij toepassing van eenvoudige lage alkylaminen. De opbrengst wordt vaak echter verlaagd door een nevenreactie, in het bijzonder wanneer het amine een functionele groep, bijvoorbeeld een hydroxylgroep of een alkoxy-
5 groep in de alkylketen bezit. De opbrengst hangt ook af van de aard van de substituenten aan ring A en/of B. Als nevenprodukt wordt door een dergelijke nevenreactie een chinazoline 3-oxide-derivaat gevormd met de algemene formule van figuur 7.

10 De werkwijze (b) is niet praktisch voor toepassing op industriële schaal, omdat de opbrengst van de eerste stap vrij laag ligt. Voorts kan deze werkwijze niet worden toegepast op de 4N-oxidederivaten.

15 De werkwijze (c) vormt een bijzondere eenstapsreactie, maar de toepassing van deze methode is beperkt tot nauwe grenzen, omdat de opbrengst sterk uiteenloopt in afhankelijkheid van de aard van de substituenten van de ring A en van het gebruikte amine; in de meeste gevallen is de opbrengst vrij laag.

20 Onder deze omstandigheden wordt nu een zeer eenvoudige en waardevolle werkwijze gevonden voor de bereiding van de benzodiazepinederivaten volgens figuur 1. De uitvinding berust op het verrassende inzicht, dat de aminogroep op de plaats 2 van de uitgangsverbindingen volgens figuur 2 in hoge opbrengst vervangen kan worden door verschillende primaire aminen, die weergegeven zijn met de algemene formule van figuur 3. De werkwij-
25 ze kan op ruime schaal worden toegepast op 2-aminobenzodiazepinederivaten volgens figuur 2, onafhankelijk van hun structuren.

Zoals reeds vermeld, laat men bij de onderhavige werkwijze een verbinding volgens figuur 2 reageren met een verbinding vol-
30 gens figuur 3.

De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel en van een zuur als katalysator. Als oplosmiddel gebruikt men bij voorkeur een polair oplosmiddel, zoals alcoholen, (bijvoorbeeld methanol, ethanol enz.), pyridine of
35 dimethylformamide.

70 1 2 8 1 3

Als zuur kan men bij de reactie anorganische zuren gebruiken (bijvoorbeeld chloorwaterstofzuur, zwavelzuur, fosforzuur enz.) of organische zuren, zoals carbonzuren (bijvoorbeeld azijnzuur, propionzuur, trifluorazijnzuur enz.), en sulfonzuren, (bijvoorbeeld benzeensulfonzuur, p.tolueensulfonzuur enz.).

Men kan de verbinding volgens figuur 2 en/of volgens figuur 3 als vrij amine of als zout met een bovengenoemd zuur toepassen.

Wanneer men de verbinding volgens figuur 2 en/of de verbinding volgens figuur 3 in de vorm van een zout met een zuur toepast, is geen verdere toevoeging van zuur nodig bij het uitvoeren van de reactie.

De te gebruiken hoeveelheid van de verbinding volgens figuur 3 loopt uiteen in afhankelijkheid van de aard van de verbindingen volgens figuur 2 en 3, de reactieomstandigheden enz., maar bedraagt in het algemeen circa 1 tot circa 10 mol en bij voorkeur circa 2 - 5 mol per mol van de verbinding volgens figuur 2. De te gebruiken hoeveelheid zuur bedraagt in het algemeen circa 1 - 10 mol en voor praktische doeleinden gewoonlijk circa 2 - 5 mol per mol van de verbinding volgens figuur 2.

De reaktietemperatuur ligt in het algemeen ongeveer bij de kooktemperatuur van het reaktiesysteem en kan desgewenst op een gewenste waarde geregeld worden.

Door toevoeging van imidazoolverbindingen (bijvoorbeeld imidazool, 2-methylimidazool enz.) aan het bovenstaande reaktiesysteem kan de reactie versneld worden onder verkrijging van goede resultaten. De te gebruiken hoeveelheid imidazoolverbinding bedraagt in het algemeen 1 - 10 mol per mol van de verbinding volgens figuur 2.

De met de onderhavige werkwijze bereide verbinding volgens figuur 1 kan volgens gebruikelijke methoden, bijvoorbeeld door verdamping van het oplosmiddel uit het reaktiesysteem, geïsoleerd worden in de vorm van de vrije base of van een zout met een zuur.

Als zuur, waarmee de verbinding volgens figuur 1 een zout kan vormen, zijn anorganische zuren te noemen (bijvoorbeeld chloorwaterstofzuur, zwavelzuur enz.) en organische zuren (bij-

voorbeeld azijnzuur, tolueensulfonzuur enz.).

De verbindingen volgens figuur 1, waarin het stikstof-
atoom op de plaats 4 een oxide vormt, kunnen desgewenst ge-
desoxigeneerd worden met een desoxigeneringsmiddel (bijvoor-
beeld fosfortrichloride, waterstof en Raneynikkel enz.). An-
derzijds kan een verbinding volgens figuur 1, waarin het^o stik-
stofatoom op de plaats 4 niet als oxide aanwezig is, desge-
wenst in zijn oxide worden omgezet met een oxidatiemiddel (bij-
voorbeeld waterstofperoxide, perazijnzuur, pertrifluorazijn-
zuur, perbenzoëzuur enz.).

De verbindingen volgens figuur 1 en hun zouten met zuren
kunnen op zichzelf of in de vorm van geschikte preparaten, zo-
als poeders, korrels, tabletten of oplossingen voor injectie,
waarin zij gemengd zijn met een farmaceutisch aanvaardbare
drager of hulpmiddel, oraal of parenteraal worden toegediend.
De toe te dienen dosis van de verbinding volgens figuur 1 of
het zout daarvan hangt af van de aard van de verbinding vol-
gens figuur 1, de ernst van de kwaal enz. en bedraagt in het
algemeen circa 1 tot circa 30 mg bij orale toediening en circa
0,5 tot circa 10 mg bij parenterale toediening, beide per dag
voor volwassen mensen.

De onderstaande voorbeelden lichten de uitvinding toe.
Hierin verhouden gewichtsdelen en volumedelen zich als gram
tot ml.

VOORBEELD I

Een oplossing van 2,7 gew.dln 2-amino 7-chloor 5-fenyl
3H 1.4-benzodiazepine en 6,75 gew.dln methylamine-hydrochloride
in 120 vol.dln ethanol wordt 2½ uur onder terugvloei-koeling ge-
kookt. Men verdampt ethanol onder verlaagde druk en voegt aan
het residu water toe, waarbij men 7-chloor 2-methylamino 5-
fenyl 3H 1.4-benzodiazepine in de vorm van bleekgele kristallen
verkrijgt. Na herkristallisatie van de kristallen uit aceton
verkrijgt men bleekgele prisma's, die bij 240° - 241°C smelten.

Elementairanalyse: Berekend: C = 67,72%; H = 4,97%; N = 14,81%
Gevonden: C = 67,66%; H = 5,05%; N = 14,65%.

VOORBEELD II

Een mengsel van 3,4 gew.dln 2-amino 7-chloor 5-fenyl
3H 1.4-benzodiazepine-dihydrochloride, 3,5 gew.dln ethanolamine
en 100 vol.dln methanol wordt 3½ uur onder terugvloei-
5 gekookt, waarna het oplosmiddel verdampt wordt. Het residu
wordt geëxtraheerd met chloroform. De chloroformlaag wordt met
water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en verdampt om
chloroform te verwijderen. Het residu wordt met ethanol behan-
deld en men verkrijgt zo kristallen van 7-chloor 2-(2-hydroxy-
10 ethyl)amino 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine. Na herkristallisa-
tie uit ethylether verkrijgt men kleurloze naalden met smelt-
punt 172° - 173°C.

Elementairanalyse: Berekend voor $C_{17}H_{16}ClN_3O$:

C = 65,07%; H = 5,14%; N = 13,39%

15 Gevonden: C = 65,15%; H = 5,02%; N = 13,60%.

VOORBEELD III

Een oplossing van 3,4 gew.dln 2-amino 7-chloor 5-fenyl
3H 1.4-benzodiazepine-dihydrochloride en 3,76 gew.dln 3-amino-
propanol in 100 vol.dln methanol wordt 4½ uur onder terugvloei-
20 koeling gekookt. Het oplosmiddel wordt verdampt en men voegt wa-
ter aan het residu toe, waardoor men 7-chloor 2-(3-hydroxypropyl)-
amino 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine in de vorm van bleekgele
kristallen verkrijgt. De kristallen worden met water gewassen,
gedroogd en herkristalliseerd uit ethylacetaat. Men verkrijgt
25 zo kleurloze naalden met smeltpunt 203° - 205°C.

Elementairanalyse: Berekend voor $C_{18}H_{18}ClN_3O$:

C = 65,95%; H = 5,53%; N = 12,82%

Gevonden: C = 65,85%; H = 5,59%; N = 12,91%

VOORBEELD IV

30 Een oplossing van 3,4 gew.dln 2-amino 7-chloor 5-fenyl
3H 1.4-benzodiazepine-dihydrochloride en 5,1 gew.dln N.N-di-
methylaminopropylamine in 100 vol.dln methanol wordt gedurende
6 uren onder terugvloei-koeling gekookt, waarna de methanol ver-
dampt wordt. Men voegt water aan het residu toe en extraheert
35 het mengsel met chloroform. De chloroformlaag wordt met water

gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en verdampt om de chloroform te verwijderen. Het residu wordt met n.hexaan behandeld en men verkrijgt zo kristallen van 7-chloor 2-(3-N.N-dimethylaminopropyl)amino 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine. Na herkristallisatie uit isopropylether verkrijgt men kleurloze vlokken met smeltpunt 159° - 160°C.

Elementairanalyse: Berekend voor $C_{20}H_{23}ClN_4$:

C = 67,69%; H = 6,53%; N = 15,79%

Gevonden: C = 67,22%; H = 6,23%; N = 15,57%

VOORBEELD V

Een oplossing van 3,4 gew.dln 2-amino 7-chloor 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine-dihydrochloride en 4,8 gew.dln furfurylamine in 100 vol.dln methanol wordt 3 uren onder terugvloei koeling gekookt, waarna men het oplosmiddel verdampt. Men voegt water aan het residu toe en extraheert het mengsel met chloroform. De chloroformlaag wordt met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en geconcentreerd. Men lost het concentraat onder verwarming in n.hexaan op en laat het staan, waardoor men kristallen verkrijgt van 7-chloor 2-furfurylamino 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine. Na herkristallisatie uit isopropylether verkrijgt men kleurloze prisma's met smeltpunt 150° - 151°C.

Elementairanalyse: Berekend voor $C_{20}H_{25}ClN_3O$:

C = 68,86%; H = 4,33%; N = 12,05%

Gevonden: C = 68,47%; H = 4,48%; N = 11,96%

VOORBEELD VI

Een mengsel van 2,8 gew.dln 2-amino 7-chloor 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine 4N-oxide, 6,75 gew.dln methylamine-hydrochloride en 250 vol.dln methanol wordt gedurende 13 uren onder terugvloei koeling gekookt. Men verdampt methanol en voegt water aan het residu toe, waardoor kristallen van 7-chloor 2-methylamino 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine 4N-oxide neerslaan. De kristallen worden gedroogd en herkristalliseerd uit ethanol en men verkrijgt zo bleekgele kristallen met smeltpunt 235° - 236°C.

chloride van de ethylester van glycine en 1,23 gew.dln 2-methylimidazool wordt $1\frac{1}{2}$ uur onder terugvloei koeling gekookt, gevolgd door destillatie om de ethanol te verdampen. Aan het residu voegt men water toe en extraheert het mengsel met chloroform.

5 De chloroformlaag wordt met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en gedestilleerd om het oplosmiddel te verdampen. Het residu wordt met isopropylether n.hexaan behandeld en men verkrijgt zo kristallen van 7-chloor 2-ethoxycarbonylmethylamino 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine. Na herkristallisatie uit n.hexaan
10 of isopropylether verkrijgt men kleurloze naalden met smeltpunt $97^{\circ} - 98^{\circ}\text{C}$.

Elementairanalyse: Berekend voor $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$:

C = 64,13%; H = 5,10%; N = 11,81%

Gevonden: C = 64,43%; H = 5,40%; N = 11,25%

15 VOORBEELD X

Een mengsel van 3,43 gew.dln 2-amino 7-chloor 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine-dihydrochloride, 5,63 gew.dln diethylaminoethylamine en 100 vol.dln ethanol wordt gedurende 3 uren onder terugvloei koeling gekookt en daarna gedestilleerd om het oplosmiddel te verdampen. Aan het residu voegt men water toe en extraheert het waterige mengsel met chloroform. De chloroformlaag wordt met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en gedestilleerd om het oplosmiddel te verdampen; hierbij verkrijgt men 7-chloor 2-(2-diethylaminoethyl)amino 5-fenyl
20 3H 1.4-benzodiazepine in de vorm van een pasta. Deze pasta wordt vervolgens in het picraat omgezet. Na herkristallisatie van het picraat uit tetrahydrofuran-ethylether verkrijgt men gele kristallen met smeltpunt $203^{\circ} - 204^{\circ}\text{C}$.

Elementairanalyse: Berekend voor $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_4 \cdot 2(\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7)$:

30 C = 47,92%; H = 3,78%; N = 16,94%

Gevonden: C = 48,22%; H = 3,69%; N = 16,95%

VOORBEELD XI

Een mengsel van 3,4 gew.dln 2-amino 7-chloor 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine-dihydrochloride, 4 gew.dln diethylacetaal
35 van aminoaceetaldehyde en 100 vol.dln ethanol wordt gedurende

1 uur onder terugvloeiakoeling gekookt en daarna gedestilleerd om het oplosmiddel te verdampen. Men voegt water aan het residu toe en extraheert het waterige mengsel met ethylacetaat. De ethylacetaatlaag wordt met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en gedestilleerd om het oplosmiddel te verdampen. Men behandelt het residu met n.hexaan en verkrijgt zo 7-chloor 2-(2.2-diethoxyethylamino) 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine als bleekgele kristallen. Na herkristallisatie uit n.hexaan verkrijgt men bleekgele prisma's met smeltpunt $125^{\circ} - 127^{\circ}\text{C}$.

10 Elementairanalyse: Berekend voor $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$:
 $\text{C} = 65,36\%$; $\text{H} = 6,27\%$; $\text{N} = 10,89\%$
Gevonden: $\text{C} = 65,61\%$; $\text{H} = 6,38\%$; $\text{N} = 11,19\%$

VOORBEELD XII

Men gaat op overeenkomstige wijze tewerk als in Voorbeeld XI, echter uitgaande van 2-amino 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine in plaats van de analoge 7-chloorverbinding en verkrijgt zo 2-(2.2-diethoxyethylamino) 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine in de vorm van kristallen. Na herkristallisatie uit n.hexaan verkrijgt men kleurloze prisma's met smeltpunt $102^{\circ} - 103^{\circ}\text{C}$.

20 Elementairanalyse: Berekend voor $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$:
 $\text{C} = 71,77\%$; $\text{H} = 7,17\%$; $\text{N} = 11,96\%$
Gevonden: $\text{C} = 71,97\%$; $\text{H} = 7,14\%$; $\text{N} = 11,83\%$

VOORBEELD XIII

Men gaat op overeenkomstige wijze tewerk als in Voorbeeld XI, echter uitgaande van 2-amino 7-nitro 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine in plaats van de analoge 7-chloorverbinding en verkrijgt zo 2-(2.2-diethoxyethylamino) 7-nitro 5-fenyl 3H 1.4-benzodiazepine in de vorm van kristallen. Na herkristallisatie uit ethylether-n.hexaan verkrijgt men bleekgele naalden met smeltpunt $114^{\circ} - 115^{\circ}\text{C}$.

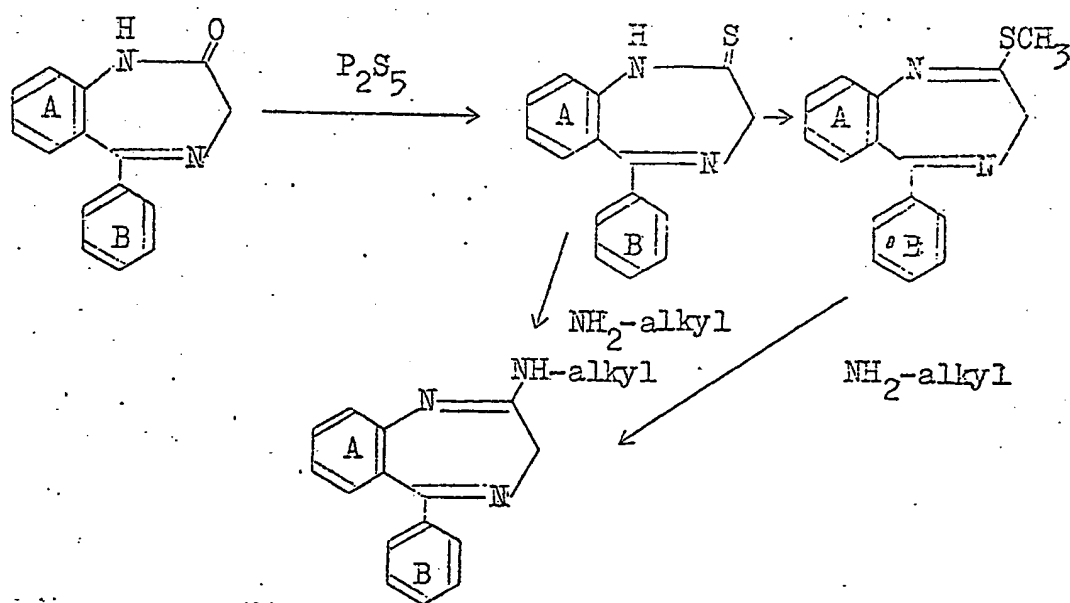
30 Elementairanalyse: Berekend voor $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$:
 $\text{C} = 63,62\%$; $\text{H} = 6,10\%$; $\text{N} = 14,13\%$
Gevonden: $\text{C} = 63,62\%$; $\text{H} = 6,02\%$; $\text{N} = 13,75\%$

C O N C L U S I E:

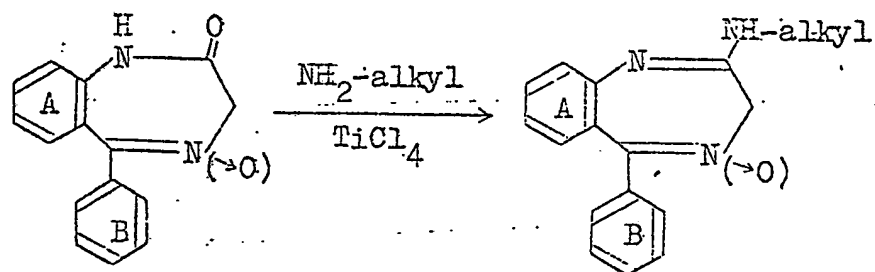
35 Werkwijze ter bereiding van een verbinding met de algemene

formule van figuur 1, waarin n het getal 1, 2 of 3 voorstelt en
R₁ waterstof, een hydroxylgroep, een alkoxygroep, een dialkoxy-
groep, een alkylaminogroep, een dialkylaminogroep, een alkoxy-car-
bonylgroep of een furylgroep voorstellen, terwijl ring A en/of
5 B eventueel gesubstitueerd is door een of meer gelijke of ver-
schillende substituenten, die nitrogroepen, trifluormethylgroe-
pen, halogeenatomen, alkylgroepen of alkoxygroepen kunnen zijn,
en het stikstofatoom op de plaats 4 eventueel een N-oxide vormt,
10 met het kenmerk, dat men een verbinding met de algemene formule
van figuur 2 laat reageren met een verbinding met de algemene
formule van figuur 3.

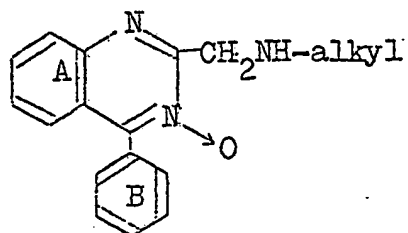
Figuur 5



Figuur 6



Figuur 7



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.